

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A)
11 特許出願公開
昭58-131978

31 Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	3) 公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C	
A 61 K 31.34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C	

(全 21 頁)

⑨ アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

出 願 昭58-5144
出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ⑩ 1982年1月15日 ⑪ 米国(US)
⑫ 339344
発 明 者 ゲイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地
出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ボリス市イースト・マツカーティ・ストリート
307番
代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

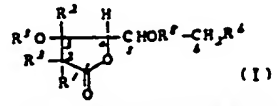
明 細 書

1 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2 特許請求の範囲

(I) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。



(式中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R³はOH、NH₂またはOR⁵を意味する。

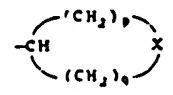
R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、

-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₁-C₁₂)アル

キニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アル

キル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂)アルキル、

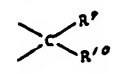
SO またはSO₂を意味する)または



(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR⁴およびR⁵は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁴はH、F、またはOR⁷を意味する。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、またはR⁷およびR⁸が一緒になつて式

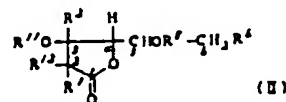


(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル()内1〜2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₁₀)アルキル基を意味するか、

H/258-131978 (2)

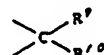
(2) R⁶が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) (2)下記式(II)



(式中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R⁷はH、F、またはOR⁸を意味す。

R²およびR⁷はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、またはR²およびR⁷が一連になつて式



(式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を意味す)を意味す。但しR¹およびR²の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を意味す。

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R⁶またはR⁷が(C₁-C₁₂)アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R⁶がOR⁸で、R²およびR⁷が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

(7) R⁶がOR⁸で、R²とR⁷が一連になつて式

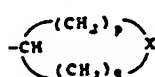


(式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同意義を意味す)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

れていてもよい(C₁-C₁₀)アルキル基を意味するか、または置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を意味す)を意味す。但しR¹およびR²の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を意味す。

R¹はHまたはR²を意味し、R²はOH、OR⁸またはNH₂を意味す。但し、R¹がH以外の場合はR²はOHである。

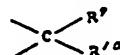
R²およびR⁷はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルキニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、SOまたはSO₂を意味す)または



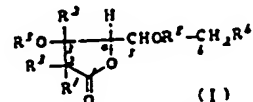
(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、CのR⁹およびR¹⁰は置換かまたはノボもしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。)で表わされる化合物を、式R⁶ZまたはR⁷Z(Zは炭素を意味し、R⁶およびR⁷は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b) R¹がH以外であり、R⁶がOR⁸を意味し、R²およびR⁷が一連になつて式



(式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同意義である)で表わされる基を意味す(II)式の化合物を加水分解して(I)式

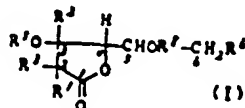


(式中、R¹はOH、NH₂またはOR⁸を意味す。R²は水素を意味す。R¹、R²、R⁶、R⁷およびR⁸は前記

同置換である。但し、 R^3 は水素である。)

で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I)

式

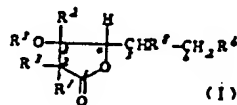


(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を表わし、 R^5 および R^6 は前記と同置換を表わす。)

で表わされる化合物を製造する方法。

00 R^5 または R^6 が (C_1-C_{12}) アルキルである材料請求の範囲(9)記載の方法。

00 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

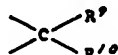


(式中、 R^5 および R^6 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 γ -(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^5 はH、F、または OR^7 を表わす。

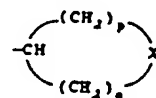
R^5 および R^6 はそれぞれH、(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^5 および R^6 が一組になって式



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_3)アルコキシル、ニトロ、 CF_3 および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し R^7 および R^8 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

R^7 はOH、 NH_2 または OR^9 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ(C_1-C_{12})アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2)_n-Y-R^9$ (n は0から12、YはO、Sまたは硫結合を表わす、 R^9 はHまたは(C_1-C_3)アルキルおよび R^9 は(C_2-C_6)シクロアルキル、(C_2-C_6)シクロアルケニル、(C_7-C_{12})ビシクロアルキル、(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X-(C_1-C_{12})アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C_1-C_3)アルキル、 SO_2 または SO_2 を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^5 および R^6 は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C_1-C_3)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、(C_1-C_3)アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、動脈硬化、乾癆、リウマチ性関節炎(パネス形成)など種々の疾病時にみられる。

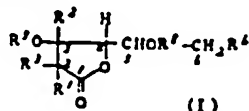
自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている(T. H. Mook II, "尿管形成阻害物質は多くの疾病を関連づけている" Science, 2/2: 374-75(1981年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、低少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が周知の量で提供されることが望ましい。

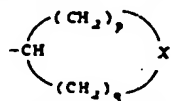
本発明は異質形成作用および異質形成活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、R'およびR²は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R²はOH、NH₂またはOR²を表す。

R'およびR²はそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルケニル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルキニル、-(C₁-C₂₂)アルキル-X-(C₁-C₂₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂₂)アルキル、SOまたはSO₂を表す)または

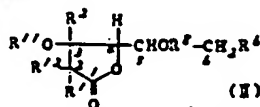


(Xは前記と同義であり、pとqの合計は1〜

20)を表す。但しR'およびR²の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表す。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



(R', R², R^dおよびR^fは前記と同義である。R'はHまたはR²(前記で定義)を、R²はOH、OR²(前記で定義)またはNH₂を表す。但し、R'がH以外の場合はR²はOHである。)で表わされる化合物を、式R²ZまたはR²Z(式中Zはp-トリル、ノルルまたは炭酸ジアルキル基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表し、R'およびR²は前記と同義である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

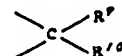
(b) R'がH以外であり、R^dがOR²を表し、R²

11国58-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を、CのR²およびR²はそれぞれH、(C₁-C₂₂)アルキル、フェニル、OH、CF₃、(C₁-C₂₂)アルキル、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

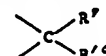
R²はH、F、またはOR²を表す。

R'およびR²はそれぞれH、(C₁-C₂₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表すか、またはR'およびR²が一緒になって式



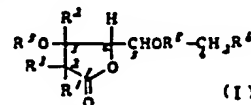
(式中、R^fおよびR^{f'0}はそれぞれ、Hを表すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂₂)アルキル、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₂₂)アルキル基を表すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

およびR^fが一緒になって式



(式中、R^fおよびR^{f'0}は前記と同義である)で表わされる基を表す(II)式の化合物を加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR'およびR²は水素を表す)を製造する方法も提供する。

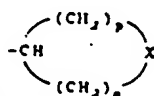
本発明の別の側面は、既述として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。



(式中、R'およびR²は共に水素を表すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R²はOH、NH₂またはOR²を表す。

R'およびR²はそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルケニル、-(CHR^{f'0})_n-Y-R^{f'0}(nは0から12、YはO、Sまたは二重結合を表す。R^{f'0}はHまたは(C₁-C₂₂)アルキルおよび

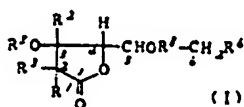
R'^0 は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアラルを意味す、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味す)または



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^0 および R^1 は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\beta(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H 、 F 、または OR^7 を意味す。

R^0 および R^1 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^0 および R^1 は共に水素を意味すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

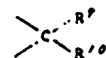
R^2 は OH 、 NH_2 または OR^6 を意味す。

R^0 および R^1 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR'^1)_n-Y-R'^0$ (n は0から12、 Y は O 、 S または硫結合を意味す、 R'^1 は H または (C_1-C_2) アルキルおよび R'^0 は (C_1-C_2) シクロアルキル、 (C_1-C_2) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアラルを意味す)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味す)または

(以下余白)

11:15:58-1197d(6)

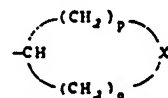
およびベンゾから選ばれた基を意味すか、または R^0 および R^1 が一線になつて式



(式中、 R^0 および R^1 はそれぞれ、 H を意味すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味す)を意味す、但し R^0 および R^1 の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を意味す。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

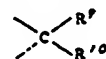
(以下余白)



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^0 および R^1 は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\beta(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H 、 F 、または OR^7 を意味す。

R^0 および R^1 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンゾから選ばれた基を意味すか、または R^0 および R^1 が一線になつて式



(式中、 R^0 および R^1 はそれぞれ、 H を意味すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているもよい (C_6H_5) アミル基を及ぼすかまたは、置換されているもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

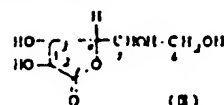
(1)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^2 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを及ぼす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは R^2 を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキソ-2-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキソ-2-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の式(III)の化合物を称することにする。

(以下余白)

115253-131978 (8)
(II)式で表わされることがある。



(II)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(II)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれらに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

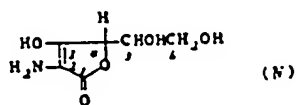
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(II)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても炭素に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起る。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。 R^2 および R^3 が共に水素である場合、 R^2 と R^3 のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と3位にエーテル基を有するジエーテル体も形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0°C〜80°Cの範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（1-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起る場合は、1-アスコルビン酸のよりアセトニド（(V)式）におい

1978-131978 (9)

て R^2 と R^3 が一基になつ、（1-アスコルビン酸）を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、16 HCなど）で処理してアキール基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えずにアキール基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(V)式で表わされるアキールおよびアセタールは、ジメチランまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

アスコルビン酸のエーテル、アセタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R^2 および R^3 が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてジヒドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ブチル-1-アスコルビン酸（化合物1）

1-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（19.2g）、α-ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-1-アスコルビン酸が沈降するのでこれを回収し、母液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈降が生成した。得られた沈降を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、反応を真空下に薄層乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜4mmの厚さの海砂を敷いたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し、更に2〜4mm厚さの海砂を敷いた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル沈降乾燥混合物をヘキサンと混和し、この反応液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカゲル（約5g）を加えた。2つの新しいシリカゲルが緻密に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の通りにして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（8ml）をカラムに通じたが、所望の1-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（4ml）を展開液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが

出した。母核を置換させると、3-0-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 54.72; H, 6.94

実測値: C, 54.45; H, 6.73

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,4-ジクロロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-α-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-α-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 6.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(10-カルボキシ-α-デシル)-α-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-α-アスコルビン酸 (化合物9)

収量: α-アスコルビン酸 / 5.29 から 3.69

2,3-ジ-(0-α-ペンタデシル)-α-アスコルビン酸 (化合物10)・[モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.47; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.269

3-0-(2-プロピオキシルエチル)-α-

アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.55; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-α-デシル-α-アスコルビン酸 (化合物5)

収量: α-アスコルビン酸 3.09 から 2.839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物6)

収量: α-アスコルビン酸 2.69 から 2.869

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物7)

収量: α-アスコルビン酸 2.39 から 4.949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-α-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイミドエチル)-α-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(α-ヘキサデシル-α-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(0-α-ヘキサデシル)-α-

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C, 73.03; H, 11.61; O, 15.36

実測値: C, 72.92; H, 11.58; O, 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基調し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C, 66.63; H, 10.21

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
354, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(397, 98, 63)

2,3-ジ- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,
1.3282, 1.2953, 1.2942, 1.1973, 7.463,
7.106, 6.258, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),
295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 1.7032, 1.4994, 1.1985, 7.466,
7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 11.84

実測値: C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アイソノル-L-アスコルビン酸
(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化
合物 20)

計算値: C, 58.65; H, 5.30

実測値: C, 58.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ
ン酸 (化合物 26)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840,
2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O- α -オクタデシルイソアスコルビン酸

(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

2-O-(3-ウメタルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸

塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.31; H, 10.26; N, 2.55;

115058-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.9; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムナイトロシド (3.24 g) およびヨウ化n-ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを常温で約72時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 5.63

実測値: C, 59.33; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約15時間後に析出物質のおよそ50-60%が沈んでいることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を層層用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約15%の残量を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから引き取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実施例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

実施例4

5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.92g)をp-ジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をゆっくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セロロースでろ過した。ろ液を濃縮すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし、

層溶剤として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(600ml)を採取し、層液を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3350 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 6.10$

マス・スペクトル・ピーク: 216 (M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: $\text{pKa} = 6.10$

マス・スペクトル・ピーク: 250 (M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

112658-131978 (13)

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3358, 1755, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: $\text{M}^+ = 278$

5,6-O-ウンデシルリデン-L-アスコルビン酸 (化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 6.48$

マス・スペクトル: $\text{M}^+ = 327$

実施例5

5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)ジエタン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1晩攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)層液を

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 6.55$

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永口)

実例6

3-O- α - β -オクタゲル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物39)の調製

5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(30g)、ナトリウムメタレート(3g)、臭化 α -オクタゲル(3.2g)およびDMSO(400ml)で調製した反応液を常温で約3日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる所望の3-O- α - β -オクタゲルエーテルを真鍮屑10gの存在で精製した。クロマトグラフィー後、精製した3-O- α - β -オクタゲル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(約1.42g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870, 2930 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.4$

測定: $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物43)

測定: $\text{pK}_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010, 3300 cm^{-1}

2,3-O- α - β -オクタゲル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアタ-4種としては次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメチルブチルエーテル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物40)

測定: $\text{pK}_a = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-ブタリイリドエチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物41)

測定: $\text{pK}_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノルメチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000, 3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260, 3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸(化合物48)

測定: $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}

3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)

計算値: C, 61.7; H, 6.3

実測値: C, 59.9; H, 5.7

赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.07$

マス・スペクトル・ピーク: 330, 335

3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 19.1; Cl, 7.1

実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 19.0; Cl, 7.3

測定: $\text{pK}_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 502, 453

赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}

3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.09$

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 324, 309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)

マス・スペクトル・ピーク: 446, 431

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)

赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}

測定: 測定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424, 409

3-O-(1-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.079$

マス・スペクトル: M^+ 387

3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)

測定: $\text{pK}_a = 1.040$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 297, 282

3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 1.3-1.4 (3-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)

3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.82 (3-重線, 3H), 1.3-1.8 (多

3-O-β-D-ヘキサゲル-2,6-O-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$: δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-β-D-ゲル-2,6-O-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 356, 343
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$: δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 10H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-メトキシエチル)-2,6-O-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.38 (一重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実験例2

2-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサゲル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、蒸留を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサゲル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(674mg)を得た。収率: 6.1%。

計算値: C, 70.99; H, 9.43

実測値: C, 71.05; H, 9.63

$^1\text{H NMR}$: δ 2.35 (一重線, 3H), 2.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 452, 398, 338, 325, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

胎嚢は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その機能により、充分な血液供給系を形成することができるとが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

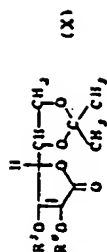
L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O-β-D-ヘキサゲル-L-アスコルビン酸(674mg)を無水DMF(7.5ml)に溶解した。この溶液を、脱気攪拌器、乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した50ml容の3片付丸底フラスコに入れたNaH(24.51g, 1.0ml)の無水DMF(10ml)懸濁液に、常温で最高真空度中でのつりと加えた。反応液を35分間(H_2 の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O-β-D-ヘキサゲル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(2ml)溶液を加え、室温で約30分間攪拌した。反応温度を70°Cまで上げ、更に30分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶解剤として酢酸エチル-トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを1.5%フィコル(Ficoll)(7-8ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して5-10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようにになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の量を、誘起される屈曲血管の数が5-10本の範囲内になるように高低させて調整する。

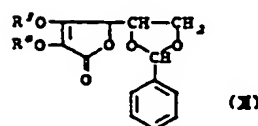
次に、体重20-22gの15SPF/ND4系統性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹ずつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を体側に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

表 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	平均収率 (%)	収率範囲 (mg/10g)
36	H	H	48	10
37	H	H	38-62	25-300
41	H	H	30	120
42	H	H	12	10
44	H	H	71	240
45	H	H	18-83	25
46	H	H	47-82	25-150
47	H	H	45	325
48	H	H	42-85	150
49	H	H	36	150
51	H	H	13-85	25-150
52	H	H	13-85	25-150
53	H	H	27-82	25
54	H	H	36-91	25
56	H	H	67	150
57	H	H	37-72	375-150
58	H	H	15	10
59	H	H	60	10
60	H	H	41	10
61	H	H	48	10
62	H	H	28 41	10-340

表 3 表



R ¹	R ²	収率 (%)
n-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

4150mg/10g 収率内投与

表 4 表

3-O-α-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルピペリジン)-L-アスコルビン酸の評価

収率内投与量 (mg/10g)	収率 (%)
240	71.78 = 745
120	66.78, 75.71 = 725
60	72.50 = 625
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる順の原形代謝物としても効果があることを見出した。この原形代謝物は、前転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマリソン糖(M/O9) 塩 (Molison sugar (M/O9) saccharide) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マリソン糖転移検定

マリソン糖(M/O9) 塩は、両重置塩子の3-A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この重置系はノイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の重置バンクから入手した。重置転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで薄片に切り刻み、種やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これをRPMI-1640 培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟したM/O9細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の形成は血球計 (hemocytometer) により決定する。腫瘍の数は尾端1cmあたり成熟細胞 $\times 10^4$ 個に換算する。M/O9腫瘍は正常な雄性 BALB/c マウスに移植注射する。接種量はマウス1匹当たり 0.2 ml (2×10^4 個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する3日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には被検薬 (0.5 ml) を腹腔注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を第5表に示す。毒性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第1カラムは処置薬剤を、第2および第3カラムは30日目または42日目の群当りの両成の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

表5 第58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの両成数 (平均±標準偏差)	
	30日目	42日目
	30日目	42日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	158±46	206±18
サイトキサン (30mg/kg) ^a	24±13	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (35mg/kg)	18±12	166±13
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (35mg/kg) + サイトキサン (30mg/kg)	16±26	毒性

a. サイトキサンは12日目から4日間に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両成について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表6 第

処置薬剤 ^a	群当りの両成数 (平均±標準偏差)
	42日目
エマルホア (対照)	628±124
アスコルビン酸 (100mg/kg)	338±96
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30mg/kg)	107±34
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100mg/kg)	130±51

a. 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおけるLD₅₀は400または1000mg/kg以上である。

臓器形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遊走因子 (chemokine) を産生させる。この試験においては、ラットの腎中の脱毛

部分に、被検薬剤を (ICFA投与の30分前に)、ICFA (Incomplete Freund's Adjuvant) とインディア (India) インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (3/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10~300mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を4~7日まで遅らせた。ICFA (0.5cc) もそれぞれのラットに1日/回2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の阻害形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラググリンとニニ

ニ (Szwarc and Matal) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し、 -20°C で保存した。タイプⅡのコラーゲン溶解を 2 M / M の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロインドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 M) を含む乳濁液を 6 匹の生まれつきのメイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中、ノ週間に 3 回それぞれのラットの投与量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、ノ週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシメチルセルロースに懸濁して与える。本試験の終わり (5 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times \times \times \times$ 及び $\times \times \times \times \times \times$ 濃度を、タイプⅡのコラーゲンを定量化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Averbach et al., Immunochemistry, 6, 67 (1969))

Andriopoulos et al., *Arch Rheum.*, **19**, 413 (1976)]を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプⅡのコラーゲンに対する陽性反応または遅延型過敏反応はラジオイソトプ・イヤー・インデックス・アッセイ (radioisotope index assay) [Quasthoff, *Immunology*, **33**, 561, (1977)]により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および癌発の効果は、それぞれの群から2〜3区選んで投与のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットにはICFAだけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、 β - α - γ -オクタデシル- ϵ -6-O-(ノニルエステルリデン)-L-アスコルビン酸および β - α - γ -オクタデシル-L-アスコルビンを被換薬剤とし、経口的に用量50mg/kgを投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢重量をICFA処置ラット

(酸性対照) の場合に比して実質的に減ることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量 50 mg / kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90 ~ 100 % 低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-5,6-0-0- (1-ノルチルエチリデン) -1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は酸性対照と差がなかつた。

3-0- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、1.25g/坪では殺蚊量を約25%軽減させ、1.75g/坪では殺蚊量は対照と差異がなかった。

ヌービス-O-(エオクタデシル)-
 アスコルビン酸を用量/2.5および2.5時/日で
 用いても浸透容量を軽減させる(3.3~6.7%)。
 ヌー-O-(メトリフルオロノテルペンシル)-
 アスコルビン酸を2.5時/日で用いても、浸
 透容量はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

4.

次に掲げる化合物は、用量/5g/1gを経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を實質的に軽減させた。3-O- α -ヘブタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-シアノベンジル)- γ -L-(ノニテルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-シアノブチル)- γ -L-(ノニテルエチリデン)-L-アスコルビン酸および γ -L-O-(ノノゲルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を賦形剤形成区画剤として利用する際には、経腔口的にも経口的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口剤としては、(1)式の化合物の重量を/粒以上の沈用される錠剤上貯容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、/カプセル中に/用量またはその数分の/を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、異物、デンプン、填充剤およびその他の所望に応じた物質と貯容される賦形剤の混合物を、点性成

112658-131978 (21)

分をそれぞれが100~500mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量が数分のノ量を用いる場合は、調剤をつけるとよい。片頭痛投与用には、薬物を片頭痛または頭痛として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、頭痛形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10~100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光雄  名

第1頁の続き

Int. Cl.¹
(C 07 D 407:04
307:00
317:00)
(C 07 D 405:12
307:00
209:00)
(C 07 D 405:14
307:00
317:00
209:00)

識別記号	庁内整理番号
—	7043-4C
—	7432-4C
—	7043-4C
—	6807-4C
—	7043-4C
—	7432-4C
—	6807-4C

発明者 ラッセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ベルーガ
・レイン・アパート1-B3475番
地

発明者 ジェス・アール・ビューリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイット
アベニュー4306番地

発明者 ステフエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

発明者 ジョセフ・ダブリユ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360